

# Criterios de selección de Inhibidores de la Bomba de Protones

## Autores:

Ernesto Barrera Linares.  
Ester Gómez Suárez  
Ángel Mataix Sanjuán  
Mónica Parramón Ponz  
Jesús María Pascual Pérez  
Enrique Revilla Pascual  
Antonio Ruiz García  
Ana Solórzano Martín

## Revisores externos:

Jesús Álvarez Duque, Servicio de Farmacia, Dirección Asistencial Sureste  
Beatriz de Cuenca Morón, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Infanta Cristina  
María Mercedes Cuesta Rodríguez Torices, Servicio de Urgencias, HU Getafe  
Gonzalo García de Casasola, Servicio Medicina Interna, Hospital Infanta Cristina  
Mariano Gómez Rubio, Servicio de Aparato Digestivo, HU Getafe  
José Luis Quintana Gómez, Médico de Familia, Dirección Asistencial Sur  
Francisco J. Salas Álvarez del Valle, Servicio de Urgencias, HU Getafe

## Coordinación editorial:

Marta Alcaraz Borrajo

## Actualización Prevista (2014)

Si se publica información científica relevante que modifique las recomendaciones del documento se podrán realizar revisiones parciales del mismo.

<b>Mensajes Clave</b>	
<b>Introducción y análisis de la situación en la Comunidad de Madrid</b>	
<b>Alcance y objetivos</b>	
<b>Indicaciones autorizadas</b>	
<b>Eficacia</b>	<p>Enfermedad por reflujo gastroesofágico</p> <p>Dispepsia funcional y dispepsia no investigada</p> <p>Úlcera péptica confirmada</p> <p>Profilaxis de la úlcera duodenal y/o gástrica inducida por el tratamiento con AINE</p> <p>Prevención de úlceras de estrés en pacientes ingresados</p>
<b>Consideraciones especiales sobre el uso de IBP en niños</b>	
<b>Seguridad</b>	<p>IBP e incremento del riesgo de infecciones</p> <p>IBP e incremento del riesgo de fractura</p> <p>IBP y rebote ácido</p> <p>IBP e hipomagnesemia</p>
<b>Interacciones</b>	
<b>Análisis de costes</b>	
<b>Bibliografía</b>	

Este documento ha sido elaborado utilizando la mejor evidencia disponible en ese momento, posteriormente ha sido publicado en la página web de la Consejería de Salud para recibir propuestas y alegaciones de los profesionales del SERMAS. Tras el análisis de las mismas fue aprobado por el Grupo de Trabajo de Recomendaciones en Farmacoterapia creado en el seno de la Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos y es de aplicación en los diferentes ámbitos de la Comunidad de Madrid.

## Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

- Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) son más eficaces que los antihistamínicos H2 en el tratamiento de la ERGE.
- Actualmente se considera que los diferentes IBP tienen una eficacia y seguridad similar entre sí, siempre que se comparen a dosis equivalentes. **El principio activo recomendado es el omeprazol**, que se debe administrar en ayunas antes del desayuno, para conseguir la máxima inhibición ácida.
- En los pacientes con **ERGE no investigada**, **ERGE no erosiva** o **ERGE erosiva leve o moderada** el tratamiento de elección es omeprazol a dosis de 20 mg al día durante 4 a 8 semanas. El tratamiento de mantenimiento se recomienda en aquellos pacientes en los que tras el ensayo de retirada reaparecen los síntomas. La pauta a demanda (el paciente toma la medicación cuando la necesita) se considera una opción coste-efectiva en este grupo de pacientes.
- En caso de **ERGE erosiva grave** el tratamiento recomendado es omeprazol a dosis de 40 mg al día (repartido en 2 tomas) durante 8 semanas. El tratamiento de mantenimiento se realiza de manera continua con omeprazol 10-20mg al día (dosis mínima eficaz).
- En pacientes con asma, tos crónica o síntomas laríngeos no se recomienda el uso de IBP para mejorar estos síntomas. La recomendación de tratamiento con IBP se hará en función de los síntomas esofágicos de ERGE a las dosis recomendadas para esta patología.

## Dispepsia funcional y dispepsia no investigada

La **dispepsia funcional** incluye aquellas patologías que presentan síntomas gastrointestinales en ausencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica capaz de explicar los síntomas. Su tratamiento es complejo, debe investigarse inicialmente la existencia de factores psicosociales, hábitos desaconsejables o empleo de fármacos que puedan contribuir a los síntomas.

Si se considera necesario el tratamiento, omeprazol a dosis de 20 mg/día presenta mayor eficacia que placebo, aunque únicamente en pacientes con dispepsia funcional con síntomas predominantes de úlcera o reflujo.

El manejo de un paciente con **dispepsia no investigada** depende de la edad del paciente y de la existencia o no de síntomas de alarma:

- Si la edad es superior a 55 años o existen síntomas de alarma, realizar una endoscopia.
- Si la edad es inferior o no existen síntomas de alarma, inicial tratamiento con omeprazol 20 mg/día durante 4-8 semanas. Si no responde adecuadamente, realizar un test de detección de *Helicobacter pylori* y tratar con triple terapia (OCA) durante 7 días o bien realizar una endoscopia digestiva alta.

## Úlcera péptica y erradicación por *Helicobacter Pylori* (Hp)

El manejo terapéutico de la úlcera péptica se basa en la existencia o no de infección por *Helicobacter pylori*, por lo que una vez demostrada endoscópicamente la úlcera debe hacerse un test de detección de Hp:

**Test positivo:** tratamiento erradicador. De elección OCA (omeprazol 20 mg/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1.000 mg/12 h) durante 7 días.

Si fracasa, terapia cuádruple con omeprazol 20 mg/12 h + subnitrito de bismuto 120 mg/6 h + tetraciclina 500 mg/6 h + metronidazol 500 mg/8 h) durante 7 días.

Otras opciones de tratamiento tras fracaso terapéutico (mientras existan problemas de abastecimiento de tetraciclina): omeprazol 20 mg/12 h + amoxicilina 1.000 mg/12 h + metronidazol 500 mg/12 h o levofloxacino 500 mg/12 h durante 10 días.

No se recomienda la terapia antisecretora de mantenimiento tras la erradicación en úlceras duodenales no complicadas o en gástricas de pequeño tamaño (diámetro < 1 cm).

**Test negativo:** omeprazol 20 mg/día durante 4 a 8 semanas

## Profilaxis de la úlcera duodenal y/o gástrica inducida por el tratamiento por AINE

El término **gastroprotección** se refiere solamente a las acciones preventivas farmacológicas aplicadas para evitar el **daño gastrointestinal producido por AINE** y no es aplicable a otros fármacos diferentes.

El beneficio de la gastroprotección en pacientes que toman AINE depende del riesgo individual de complicaciones gastrointestinal del paciente. Los pacientes que más se van a beneficiar son aquellos que tienen más riesgo. En pacientes con riesgo gastrointestinal bajo no es necesario asociar un fármaco protector al tratamiento con AINE.

La gastroprotección reduce pero no elimina el riesgo de complicaciones gastrointestinales derivadas de la utilización de AINE.

En caso de estar indicado utilizar un fármaco gastroprotector conjuntamente con AINE los fármacos de elección son misoprostol 800 mcg al día u omeprazol 20 mg al día.

## Prevención de úlceras de estrés en pacientes ingresados

No se recomienda el empleo sistemático de profilaxis con IBP en pacientes ingresados. La profilaxis debe reservarse para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con ventilación mecánica de más de 48 horas, coagulopatías, lesión cerebral traumática o quemaduras extensas.
- Pacientes ingresados en UCI con politraumatismo, sepsis o insuficiencia renal aguda.
- Pacientes ingresados en UCI con un índice de severidad de trauma > 15 o aquellos en tratamiento con dosis altas de corticoides (>250 mg/día hidrocortisona o equivalentes)

Los IBP presentan eficacia similar a antiH2, pero respecto a estos presentan mejor perfil de efectos adversos y mayor comodidad de administración, por lo que omeprazol es el principio activo de elección.

En cualquier caso, debe revisarse la indicación de IBP al alta hospitalaria.

## Utilización en niños

Cada vez es más frecuente el uso de los IBP en pediatría, ya que resultan más eficaces que los antiH2 en la supresión del ácido gástrico.

Omeprazol y esomeprazol están autorizados en España para el tratamiento del ERGE en niños, aunque existe mayor experiencia de uso con omeprazol.

Los IBP podrían tener indicación en esofagitis péptica erosiva y en la erradicación de *H. Pylori*, aunque en esta última existe cierta controversia por el menor número de ensayos clínicos realizados, carencia de datos de prevención de úlcera péptica y menores tasas de erradicación que la observada en adultos (60-85%).

## Seguridad e interacciones de los IBP

La seguridad de los IBP a corto plazo es buena. En tratamientos prolongados se ha asociado su uso, aunque no de manera concluyente, a la aparición de neoplasias gástricas, al incremento de infecciones digestivas o respiratorias o a la disminución de la absorción de calcio (con el consiguiente riesgo de osteoporosis), hierro o vitamina B12. Sin embargo, estos riesgos aún no confirmados aconsejan un uso juicioso de los IBP, especialmente en tratamientos prolongados.

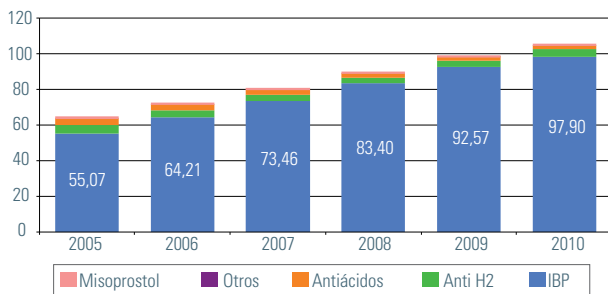
Las interacciones de los IBP se originan fundamentalmente por dos vías:

- Aumento del pH gástrico, con lo que reduce la absorción de atazanavir (uso contraindicado), ketoconazol e itraconazol y aumenta la absorción de digoxina, furosemida o AAS.
- Inhibición del citocromo P450 (isoenzima CYP2C19), con lo que puede disminuirse el metabolismo de diazepam, anticoagulantes orales, fenitoína o ciclosporina. También se reduce la transformación de clopidogrel en su metabolito activo, con la consiguiente reducción de eficacia cuando se asocia a omeprazol o esomeprazol.

## INTRODUCCIÓN Y ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID

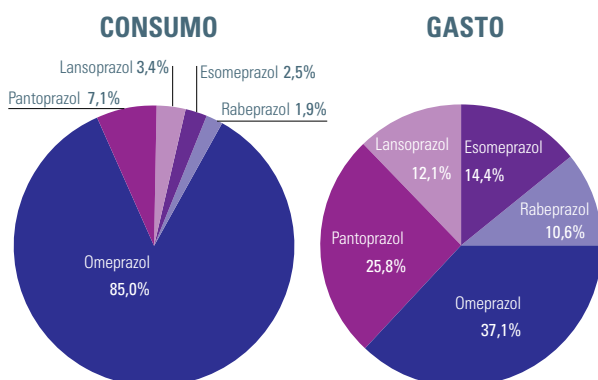
Se estima que el 10% de la población española recibió 20 mg de omeprazol (o la dosis diaria definida —DDD— equivalente de cada inhibidor de la bomba de protones, IBP), cada día del año 2008<sup>(1)</sup>. Este dato en la Comunidad de Madrid es del 8,3% de la población, valor que se incrementa al 9,7% en el año 2010\*. Este incremento interanual se mantiene estable, de tal manera que desde el año 2005 se ha incrementado cerca de un 70% mientras que el resto de los fármacos que actúan sobre la secreción ácida han ido reduciendo su consumo.

En el año 2009, omeprazol fue el principio activo más consumido en España con cerca de 50 millones de envases facturados. El subgrupo terapéutico de los IBP fue el segundo en volumen de utilización, con un importe facturado de 637 millones de euros y un incremento de 9,5% en número de envases respecto al año anterior<sup>(2)</sup>.



**Figura 1:** Evolución del consumo de fármacos antiulcerosos en la Comunidad de Madrid medido en DHD (dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día)

El perfil de uso de IBP del año 2010 en la Comunidad de Madrid se resume en la figura 2, que presenta la distribución porcentual de la utilización de IBP —cuantificada en Dosis Diarias Definidas (DDD)— y del gasto generado por principio activo dentro del grupo terapéutico.



**Figura 2:** Consumo de dosis diarias definidas (DDD) y gasto de IBP por principio activo en 2010. Fuente: farm@drid

Con los datos disponibles en nuestro medio, se puede estimar que entre el 25% y el 70% de los IBP prescritos no están justificados por una indicación clínica<sup>(3)</sup>. Un estudio de indicación-prescripción realizado en España en 2003 en Atención

\* Datos provenientes de farm@drid: Sistema de Análisis y Evaluación del gasto farmacéutico de la Comunidad de Madrid

Primaria<sup>(4)</sup> mostró que la prescripción de IBP se ajustó únicamente en un 36,4% a las indicaciones aprobadas. Además de contribuir a una medicalización innecesaria, la carga económica que esta prescripción evitable supone en el Sistema de Salud es muy importante.

Con un uso tan extendido, las cuestiones sobre la seguridad de los IBP adquieren una mayor relevancia y se refuerza la necesidad de evitar un uso innecesario e inapropiado de los tratamientos con los IBP<sup>(5)</sup>.

## SOBREUTILIZACIÓN DE IBP: SITUACIÓN ACTUAL

Los datos anteriores y su análisis comparado con la información de utilización de otros países de nuestro entorno nos muestran un claro patrón de sobreutilización de los IBP en España; por ejemplo, la DHD de IBP es de 58,2 en 2010 en Italia o de 66,4 en 2009 en Francia<sup>(6, 7)</sup>.

A los IBP se les ha puesto la etiqueta de «protectores gástricos» lo que ha hecho que el principal motivo de indicación no justificada sea la prevención de la úlcera gastroduodenal, asociada o no al consumo de AINE, e independientemente del riesgo gastrointestinal del paciente. En nuestro medio una causa frecuente de indicación de IBP sin justificación es el tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes o corticoides en pacientes sin otros factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales graves o sin tratamiento concomitante con AINE. Otras situaciones frecuentes en las que no está justificado su uso son: la polimedicación, especialmente en pacientes ancianos, la hemorragia digestiva baja, la profilaxis indiscriminada de úlcera de estrés<sup>(4, 8, 9)</sup>.

La falta de transmisión de información entre niveles asistenciales respecto a los criterios de indicación de la prescripción de un IBP o la duración del mismo puede ser una de las causas por la que se esté manteniendo más tiempo del necesario el tratamiento en muchos pacientes<sup>(10, 11)</sup>.

El uso innecesario de IBP en pacientes sanos puede obligar a mantener de forma continuada el tratamiento, ya que se ha descrito la existencia de un posible efecto «rebote», con síntomas asociados a la hipersecreción ácida después de la retirada del tratamiento<sup>(12-14)</sup>.

## ALCANCE Y OBJETIVOS

El objetivo del presente protocolo es realizar una revisión basada en la evidencia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), que nos permita establecer su papel en la terapéutica actual y realizar recomendaciones sobre la selección del IBP de elección sobre la base de criterios de eficacia, seguridad y coste.

Se revisarán aspectos generales de la utilización, efectividad y seguridad de los IBP en las patologías más prevalentes, incluyendo dos indicaciones no autorizadas como son la dispepsia y prevención de úlceras de estrés en pacientes ingresados. No se abordarán patologías que, como el síndrome de Zollinger-Ellison tienen muy baja prevalencia y un tratamiento muy específico<sup>(15)</sup>.

## INDICACIONES AUTORIZADAS<sup>(16-21)</sup>

En la tabla 1 se recogen las indicaciones autorizadas de los distintos IBP comercializados en España. En general todos tienen las mismas indicaciones autorizadas excepto en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en niños.

En la tabla 2 se muestra la equivalencia de dosis entre los diferentes principios activos, aspecto importante para poder valorar los ensayos clínicos que comparan la eficacia de los distintos IBP.

**Tabla 1:** Indicaciones autorizadas de los IBP

	OME	LAN	PAN	ESO	RAB
Tratamiento de la úlcera duodenal y de la gástrica benigna	X	X	X	X	X
Profilaxis de la úlcera duodenal y/o gástrica inducida por el tratamiento con AINE	X	X	X	X	
Tratamiento de la ERGE	X	X	X	X	X
Prevención de recidivas en el ERGE	X	X	X	X	X
Síndrome de Zollinger-Ellison	X	X	X	X	X
Tratamiento de la úlcera duodenal y/o gástrica asociada a <i>H. pylori</i> en terapia dual o triple	X	X	X	X	X
ERGE en niños	X <sup>(1)</sup>			X <sup>(2)</sup>	

OME: omeprazol; LAN: lansoprazol; PAN: pantoprazol; ESO: esomeprazol; RAB: rabeprazol

<sup>(1)</sup>mayores de 2 años y  $\geq 20$  Kg de peso; <sup>(2)</sup>presentaciones 10 mg sobres de 1 a 11 años y  $\geq 10$  Kg de peso corporal

**Tabla 2:** Equivalencia de dosis entre los IBP<sup>(16, 22-24)</sup>

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
Dosis baja(*)	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg (nc)	10 mg
Dosis habitual	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
Dosis alta	40 mg	60 mg (nc)	80 mg (nc)	40 mg	40 mg (nc)

nc: no comercializada

(\*) Las dosis bajas comercializadas de los IBP (omeprazol 10 mg, lansoprazol 15 mg, pantoprazol 20 mg, rabeprazol 10 mg) sólo están indicadas en el tratamiento sintomático y/o de mantenimiento del ERGE.

En el tratamiento de la ERGE sintomática y ERGE erosiva, se pueden considerar entre sí dosis equipotentes 10 y 20 mg de rabeprazol con 20 y 40 mg de esomeprazol.

## EFICACIA

### 1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico

- Los IBP son más eficaces que los antihistamínicos H2 en el tratamiento de la ERGE.
- No se ha demostrado una diferencia clínica entre los diferentes IBP** cuando se utilizan a dosis equivalentes en el alivio de los **síntomas de la ERGE**. El principio activo de elección es el **omeprazol**.
- Pauta recomendada:
  - ERGE no investigada, ERGE no erosiva y ERGE erosiva leve o moderada: omeprazol 20 mg al día durante 4 a 8 semanas.
  - ERGE erosiva grave: 40 mg al día (repartido en 2 tomas) durante 8 semanas.
- En casos leves a moderados de ERGE erosiva y en la ERGE no erosiva el tratamiento de mantenimiento a demanda (el paciente toma la medicación cuando la necesita) se considera una opción coste-efectiva. En los casos de ERGE erosiva grave, terapia de mantenimiento continua a la dosis mínima eficaz.
- En pacientes con asma, tos crónica o síntomas laríngeos no se recomienda el uso de IBP para mejorar estos síntomas. La recomendación de tratamiento con IBP se hará en función de los síntomas esofágicos de ERGE y a las dosis recomendadas para esta patología.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como la condición que aparece cuando el reflujo del contenido gástrico al esófago produce síntomas molestos y/o complicaciones<sup>(25)</sup>. Es

una enfermedad de carácter crónico que presenta síntomas episódicos de intensidad variable y periodos intermitentes de remisión.

Atendiendo a la necesidad de realización de endoscopia<sup>(24, 26, 27)</sup> y a los resultados de la misma, para este documento y a efectos de recomendación de tratamiento se ha clasificado la ERGE en las siguientes entidades:

- **ERGE no investigada** (sospecha diagnóstica de ERGE, no se considera necesaria la realización de endoscopia).
- **ERGE no erosiva** (paciente sin lesiones esofágicas en la endoscopia).
- **ERGE erosiva o esofagitis** (paciente con algún grado de esofagitis en la mucosa).

La mayoría de los pacientes con síntomas no tienen esofagitis<sup>(28)</sup>. También pueden aparecer algunos síntomas extraesofágicos asociados a esta enfermedad.

Los síntomas de alarma por los que se recomienda realizar una endoscopia son: disfagia persistente y/o progresiva, vómito persistente, hemorragia gastrointestinal, anemia ferropénica, pérdida de peso no intencionada y/o una tumoración epigástrica palpable.

Los síntomas característicos de la ERGE son la pirosis y/o la regurgitación. La intensidad y duración de los síntomas no se relacionan necesariamente con la presencia y gravedad de las lesiones del esófago. Los síntomas de reflujo son un factor de riesgo para el desarrollo del esófago de Barrett (lesión precursora de adenocarcinoma), aunque las personas diagnosticadas con esta patología no siempre tienen antecedentes de reflujo y sólo una minoría de pacientes con ERGE llegará a desarrollar esófago de Barrett<sup>(29)</sup>. Por los estudios más recientes sabemos que la inhibición ácida no revierte el esófago de Barrett, mientras que la cirugía antirreflujo sí parece proteger frente al desarrollo de la displasia<sup>(30, 31)</sup>.

## 1. 1 ERGE: ¿Cuál es el tratamiento de elección?

Se debe informar al paciente sobre la enfermedad, recomendando cambios sobre el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas: factores dietéticos, ejercicio físico, tabaco, alcohol, medicamentos, posición de decúbito recomendada (decúbito lateral izquierdo) y elevación del cabecero de la cama. Uno de los factores de riesgo que parece estar más asociado con la ERGE es el sobrepeso y la obesidad<sup>(26)</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico los IBP son más eficaces que los antihistamínicos H<sub>2</sub> (anti-H<sub>2</sub>)<sup>(32-34)</sup>.

El IBP de elección es el omeprazol teniendo en cuenta que presentan resultados clínicos similares y un perfil de seguridad análogo y la diferencia de precio entre las distintas moléculas, en sus diferentes dosis.

- En mayo de 2009 se publicó una completa revisión sistemática sobre los IBP, realizada por OHSU (Oregon Health & Science University)<sup>(35)</sup> que analizó los principales ensayos clínicos y metaanálisis de comparación directa entre los IBP en sus principales indicaciones. En el caso de la ERGE, teniendo en cuenta la comparación entre dosis equipotentes, se puede establecer que:
  - **ERGE erosiva: no se ha demostrado una diferencia clínica entre los diferentes IBP** en el alivio de los síntomas. Tampoco se han probado claras diferencias

entre los distintos IBP para la cicatrización y la prevención de recaídas a largo plazo en el tratamiento de las lesiones debidas a la ERGE. A las 8 semanas de tratamiento se describen tasas de cicatrización que oscilan entre el 71% y el 99%, que se explican por la heterogeneidad de dosis de los distintos principios activos empleados en los estudios.

- No hay diferencias en los resultados clínicos entre los diferentes IBP para el tratamiento (curativo y de mantenimiento) de la ERGE no erosiva y de la ERGE no investigada. A las 4 semanas de tratamiento se describen tasas de mejoría sintomática que oscilan entre el 56% y el 98%, que se explican por la heterogeneidad de dosis de los distintos principios activos empleados en los estudios.

- En las revisiones de los ensayos clínicos que comparan los diferentes IBP, no se encuentran diferencias en eficacia o seguridad para el alivio de los síntomas o en la cicatrización de las lesiones de esofagitis, cuando se comparan dosis equivalentes<sup>(35-37)</sup>. En algunos estudios, esomeprazol a dosis de 40 mg presenta mejores resultados clínicos que omeprazol 20 mg<sup>(38)</sup>. Esta diferencia no refleja una superioridad real de la molécula, ya que esomeprazol es el enantiómero de omeprazol y probablemente aparezcan diferencias debidas a que se está utilizando el doble de dosis equivalente de omeprazol 20 mg<sup>(39)</sup>. La misma conclusión se puede inferir de las diferencias clínicas obtenidas en otros estudios que comparan dosis no equivalentes<sup>(40)</sup>.

En resumen, las diferencias encontradas en los resultados de los estudios comparativos entre los diferentes IBP reflejan probablemente una relación de la dosis con la respuesta más que una superioridad individual del IBP analizado.

## 1. 2 ERGE: ¿Cuál es la pauta de elección?

- En casos en que el *reflujo sea ocasional* y poco sintomático, no es necesario de entrada pautar un IBP y se puede optar por un tratamiento con antiácidos (solos o asociados a alginatos), o con antiH<sub>2</sub> a demanda.
- En pacientes con **ERGE no investigada** se puede iniciar un tratamiento farmacológico empírico con omeprazol 20 mg/día durante 4 semanas. La respuesta terapéutica se utiliza para validar el diagnóstico de sospecha de ERGE, aunque no lo establezca de forma concluyente. Los datos disponibles de sensibilidad (78% [IC95%: 66-86]) y especificidad (54% [IC95%: 44-65]) aseguran la validez suficiente del ensayo terapéutico con IBP para manejar este trastorno de forma correcta tanto desde el punto de vista clínico como económico<sup>(26, 41)</sup>.
- El tratamiento estándar recomendado en pacientes con **ERGE no investigada, ERGE no erosiva y ERGE erosiva leve a moderada**<sup>(24, 26, 38, 42)</sup> es omeprazol 20 mg al día durante un periodo de cuatro semanas<sup>(17)</sup>. Si no han desaparecido los síntomas se puede prolongar el tratamiento de cuatro a ocho semanas adicionales, o bien si los síntomas son graves se puede doblar la dosis y tratar durante 4 a 8 semanas más.

Una vez que remiten los síntomas se debe realizar un ensayo de retirada de tratamiento<sup>(26)</sup>. En el caso de que los síntomas reaparezcan

iniciar terapia de mantenimiento, bien mediante pauta a demanda (el paciente toma la medicación cuando lo necesita) o mediante pauta continua (comenzando a dosis estándar y disminuyendo progresivamente hasta encontrar la dosis mínima eficaz). En este grupo de pacientes el tratamiento a demanda obtiene respuesta en el 80-90% de los pacientes a 6 meses, por lo que se considera una estrategia terapéutica coste-efectiva<sup>(32, 35, 43-48)</sup>.

La necesidad de mantener el tratamiento médico puede ser tomada en función de la rapidez de la recurrencia cuando se retira el tratamiento con IBP. Si los síntomas recurren en menos de tres meses la enfermedad puede ser mejor tratada con la terapia continua, mientras que si recurren en más de tres meses, la enfermedad puede ser adecuadamente tratada con ciclos repetidos de tratamiento agudo cuando sea necesario<sup>(49)</sup>.

- En pacientes con *esofagitis por reflujo grave*, se recomienda omeprazol a una dosis de 40 mg al día (preferiblemente en 2 tomas) durante 8 semanas. Si no han desaparecido los síntomas se puede prolongar el tratamiento de cuatro a ocho semanas adicionales a dosis doble.

Una vez finalizado este periodo, se recomienda intentar reducir la dosis a la mínima eficaz que controle los síntomas (habitualmente, 10-20 mg de omeprazol al día) y mantener el tratamiento<sup>(26)</sup>.

En caso de falta de respuesta al tratamiento, es muy importante revisar **aspectos relacionados con el cumplimiento terapéutico** antes de valorar incrementos de dosis<sup>(50)</sup>. Si se prescribe en dosis única, el IBP debe ser tomado preferentemente antes de la primera comida del día, ya que la mayor inhibición de la liberación de ácido se consigue después de un periodo de ayunas<sup>(51)</sup>. La pauta fraccionada de omeprazol (20 mg cada 12 horas) puede conseguir una mayor supresión de ácido que una pauta única diaria de 40 mg<sup>(52)</sup>. Si se fracciona la dosis, se recomienda administrar ambas dosis 30 min antes de desayuno y cena.

En pacientes portadores de sonda nasogástrica, para evitar el riesgo de obturación de la misma se recomienda administrar los microgránulos de omeprazol dispersados en 20 ml de solución de bicarbonato sódico 1M<sup>(53, 54)</sup>.

### 1.3 Tratamiento de otras entidades clínicas asociadas al ERGE

Se ha establecido una asociación de la ERGE con la tos crónica, laringitis y asma, sobre la base de estudios ecológicos. Sin embargo estas patologías pueden deberse a muchas etiologías diferentes, lo que las hace inespecíficas como problemas asociados a la ERGE. Además, la relación causal de la ERGE con estos síndromes no específicos en la ausencia de un síndrome de reflujo esofágico concomitante sigue siendo polémica y no probada<sup>(42, 55)</sup>.

- Es frecuente que los pacientes con asma mal controlado sean tratados empíricamente con IBP tengan o no síntomas gastroesofágicos de ERGE con la intención de mejorar los síntomas respiratorios. No obstante, una revisión Cochrane<sup>(56)</sup> y 4 ensayos clínicos publicados posteriormente realizados en pacientes con asma persistente mal controlado y ERGE sintomático<sup>(57, 58)</sup> o silente<sup>(56, 59)</sup> muestran que el tratamiento con IBP a dosis estándar o altas (hasta 80 mg al día de omeprazol o equivalente) no mejora de forma consistente la función pulmonar, los síntomas de asma, el asma nocturna o el uso de medicamentos

para el asma. En la misma línea, un reciente metaanálisis establece que no hay pruebas suficientes para recomendar el uso empírico de IBP para el tratamiento habitual del asma<sup>(60)</sup>.

- Se ha ensayado el tratamiento con IBP, a dosis estándar y a dosis altas, en diferentes patologías asociadas al ERGE, como podrían ser la tos y síntomas laríngeos<sup>(61-64)</sup> sin que se hubiera una mejoría significativa de los síntomas en comparación con placebo.

Por lo tanto, en pacientes con asma, tos crónica o síntomas laríngeos asociados a ERGE no se recomienda el uso de IBP para mejorar estos síntomas. La recomendación de tratamiento con IBP se hará en función de los síntomas típicos de ERGE y, en caso necesario, utilizando dosis estándar<sup>(22, 65)</sup>.

## 2. Dispepsia funcional y dispepsia no investigada

- Se define la dispepsia como la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: dolor epigástrico, ardor epigástrico, saciedad precoz y plenitud postprandial<sup>(66)</sup>.
- En este documento se considera **dispepsia no investigada** aquella dispepsia que presenta el paciente que, por edad o por no tener síntomas de alarma, no se le ha realizado un estudio endoscópico. Mientras que la **dispepsia funcional** incluye aquella patología digestiva que manifiesta la presencia de síntomas originados a nivel gastroduodenal en ausencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica capaz de explicar los síntomas<sup>(66)</sup>.

- El tratamiento de la dispepsia funcional es complejo, en primer lugar es aconsejable identificar inicialmente si existen factores psicosociales desencadenantes de los síntomas, hábitos desaconsejables o empleo de fármacos que puedan contribuir a esos síntomas. En el caso de que se considere necesario tratamiento, los IBP presentan eficacia superior a placebo, aunque únicamente en aquellos pacientes con síndrome de dolor epigástrico.
- Para el manejo de la dispepsia no investigada se recomienda tratamiento empírico con un ciclo inicial de 4-8 semanas con omeprazol 20 mg/día. Si no se responde adecuadamente, considerar tratamiento de erradicación por de **Helicobacter pylori** (OCA 7 días) si hay infección confirmada o realizar endoscopia.

### 2.1 Dispepsia no investigada

- Una revisión sistemática de la Cochrane<sup>(67)</sup> concluye que en pacientes con dispepsia sin diagnóstico inicial, los IBP son significativamente más efectivos que los antiácidos o los antiH2 en la reducción de los síntomas dispépticos. Aproximadamente el 40% de los pacientes mejoran la sintomatología con antiácidos o anti H2, mientras que con los IBP mejoran un 20% adicional.
- En el manejo del paciente con dispepsia no investigada el tratamiento empírico con antiseoretos parece ser la estrategia más coste-efectiva. Consiste en la instauración de

un ciclo inicial de tratamiento de 4-8 semanas con omeprazol a dosis de 20 mg/día<sup>(24, 68, 69)</sup>.

- Estrategia de detección y tratamiento de *Helicobacter pylori* (*test and treat*). En el caso de no responder adecuadamente al tratamiento empírico con IBP, se puede considerar realizar un test de detección de Hp y tratar si es positivo con triple terapia (OCA) durante 7 días<sup>(16, 27, 70, 71)</sup>.

## 2. 2 Dispepsia funcional

- El tratamiento de la dispepsia funcional es complejo. En primer lugar, es aconsejable identificar inicialmente si existen factores psicosociales desencadenantes de los síntomas, hábitos desaconsejables o empleo de fármacos que puedan contribuir a esos síntomas<sup>(27, 67)</sup>.
- Existen diversos fármacos con eficacia superior a placebo (la mejoría o la desaparición de los síntomas se produce en el 30-40% de los pacientes tratados con placebo) en el tratamiento de la dispepsia funcional<sup>(16)</sup>. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados con procinéticos y antiH2 presentan importantes sesgos de publicación que cuestionan sus resultados. En el caso de los IBP, se observa respuesta completa en el 38% de los pacientes, y un alivio suficiente de los síntomas en el 61%<sup>(16, 67)</sup>.
- En el caso en que se considere necesario el tratamiento, los IBP presentan eficacia superior a placebo<sup>(72)</sup>, aunque únicamente en pacientes con dispepsia funcional con síntomas predominantes de úlcera o reflujo (síndrome de dolor epigástrico), pero no en aquellos casos en los que predominen los síntomas de dismotilidad o en los casos inespecíficos (síndrome de distrés postprandial)<sup>(73)</sup>. La pauta de elección es un ciclo de tratamiento de 4 semanas con omeprazol a dosis de 20 mg/día<sup>(22)</sup>, si la respuesta no es satisfactoria se puede prolongar el tratamiento otras 4 semanas o doblar dosis.
- El tratamiento de erradicación de Hp beneficia sólo a un pequeño porcentaje de pacientes<sup>(66, 73, 74)</sup>, por lo que no se recomienda su uso de manera rutinaria.

## 3. Úlcera péptica confirmada

- El tratamiento de elección de la úlcera péptica con test positivo a *Helicobacter pylori* es la triple terapia de erradicación con omeprazol (20 mg/12 h), claritromicina (500 mg/12 h) y amoxicilina (1000 mg/12 h) durante 7 días.
- Si fracasa esta pauta inicial, se recomienda instaurar cuádruple terapia con omeprazol (20 mg/12 h), subcitrato de bismuto (120 mg/6 h), tetraciclina (500 mg/6 h) y metronidazol (500 mg/8 h) durante 7 días
- Se recomienda mantener terapia de mantenimiento con omeprazol 20 mg durante 4-8 semanas en úlceras gástricas grandes (> 1 cm diámetro)
- En pacientes con úlcera péptica no relacionada con infección por *Helicobacter* el tratamiento de elección es el omeprazol 20 mg al día durante 4 -8 semanas dependiendo de la gravedad.

El desarrollo de úlcera péptica (gástrica o duodenal) se asocia mayoritariamente a la infección por *Helicobacter pylori* o al uso de AINE, siendo excepcional su desarrollo por otras causas<sup>(16, 75)</sup>

El manejo terapéutico de la úlcera péptica se basa en la existencia o no de la infección por *H. Pylori*. Una vez diagnosticado el paciente de úlcera péptica mediante la realización de una endoscopia, debe realizarse un test de detección de *H. Pylori*:

### 3. 1 Si se confirma la infección por *H. Pylori* se instaurará una pauta de erradicación con antibióticos y un IBP.

*Eradicación de H. Pylori:*

*¿Cuál es la pauta de elección?*

- *Tratamiento erradicador de elección:* OCA - omeprazol 20 mg/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1.000 mg/12 h<sup>(16, 22, 23, 27, 75-79)</sup>.

La sustitución de amoxicilina por metronidazol (500 mg/12 h) eleva las tasas de erradicación, pero esta sustitución está limitada por la alta resistencia «in vitro» de *H. Pylori* en nuestro país y por la posibilidad de la aparición de resistencias secundarias a nitroimidazoles si la pauta seleccionada no consigue la erradicación, con lo que se invalidaría la terapia de segunda línea. Por este motivo, se recomienda esta terapia únicamente en pacientes alérgicos a amoxicilina.

La tasa de erradicación de esta pauta ronda el 80% cuando se realiza el análisis de los resultados de los diferentes estudios por intención de tratar<sup>(23, 27, 80-84)</sup>.

Un aspecto esencial a tener en cuenta en la terapia es la resistencia a claritromicina existente en el medio. En el caso de España, parece mantenerse estable y por debajo del 10%, por lo que se pueden esperar tasas de curación del 85%<sup>(76)</sup>.

*Selección del IBP de elección: la revisión realizada por OHSU en mayo de 2009<sup>(35)</sup> pone de manifiesto que no hay diferencias significativas en las tasas de erradicación entre los diferentes principios activos. Por este motivo, la opción más eficiente es el omeprazol<sup>(23)</sup>.*

- *Duración del tratamiento:* 7 días<sup>(27, 77, 85)</sup>.

Existen diversos documentos de consenso que recomiendan prolongar la administración de esta terapia a 10 ó 14 días<sup>(78, 86, 87)</sup>. Sin embargo, un meta-análisis<sup>(80)</sup> que incluye 21 ensayos clínicos, establece que el incremento de la duración de la terapia de 7 a 14 días únicamente eleva las tasas de erradicación un 5%, lo que se considera de escasa repercusión clínica.

- *Terapias emergentes.* El incremento de resistencias a los antibióticos empleados en la terapia estándar esta obligando a plantear nuevas estrategias de tratamiento:
  - Existen referencias sobre pautas secuenciales, en las que los 5 primeros días se administra un IBP cada 12 horas y amoxicilina 1g/12 h, seguido de otros 5 días en los que se administra el IBP a la misma dosis y se sustituye el antibiótico por claritromicina 500 mg/12 h y metronidazol (o tinidazol) 500 mg/12 h. A pesar de que los resultados



parecen prometedores, se precisan más ensayos clínicos de calidad para poder establecer su papel real en la terapia de erradicación<sup>(88-90)</sup>.

- Sustitución de claritromicina por levofloxacin en los casos de alta resistencia en el medio a claritromicina<sup>(90, 91)</sup>. Esta sustitución no es recomendable en el caso de alta resistencia en el medio a fluorquinolonas.
- Cuádruple terapia concomitante sin bismuto<sup>(90, 92-94)</sup>: amoxicilina 1.000 mg + claritromicina 500 mg + metronidazol 500 mg + omeprazol 20 mg, administrado todo cada 12 horas durante 7-10 días.

### **Erradicación de *H. Pylori*: ¿qué hacer si fracasa la triple terapia?**

Los factores predictores fundamentales del fallo de la terapia de erradicación son la resistencia a los antibióticos empleados (especialmente la resistencia a claritromicina) y el incumplimiento terapéutico<sup>(89)</sup>.

En aquellos pacientes en los que esté indicado el test de confirmación (pacientes con úlcera gástrica, úlcera duodenal complicada, síntomas de dispepsia tras tratamiento erradicador, linfoma MALT gástrico) y este de positivo se recomienda la administración de una cuádruple terapia con omeprazol 20 mg/12 h, subcitrate de bismuto 120 mg/6 h, tetraciclina 500 mg/6 h y metronidazol 500 mg/8 h durante 7 días<sup>(77, 78, 85, 95)</sup>. La tasa de erradicación obtenida con esta pauta varía entre 78-80%<sup>(23, 76, 96)</sup>.

Actualmente en España existen problemas de abastecimiento de la única especialidad farmacéutica de tetraciclina de alta en el mercado. Hasta que se normalice la situación, existen dos posibles pautas triples recomendadas, aunque las tasas de erradicación son ligeramente inferiores a las conseguidas con la pauta cuadruple<sup>(89, 97)</sup>:

- Omeprazol 20 mg/12 h + amoxicilina 1.000 mg/12 h + levofloxacin 500 mg/12 h durante 10 días<sup>(89, 91, 97, 98)</sup>. Esta pauta consigue tasas de erradicación en pacientes con un primer fracaso que varían del 60 al 94%<sup>(97)</sup>. El uso de levofloxacin presenta el problema de que la resistencia a quinolonas se adquiere con facilidad, y en países con elevado consumo de estos fármacos (como es nuestro caso), la resistencia se esta incrementando y esta alcanzado niveles relativamente altos<sup>(89, 90, 97)</sup>.
- Omeprazol 20 mg/12 h + amoxicilina 1.000 mg/12 h + metronidazol 500 mg/12 h durante 10 días<sup>(84, 85, 89, 97-99)</sup>. Según los estudios analizados, las tasas de erradicación son muy variables, desde <50% hasta 87%.

El test de confirmación de infección por *H. Pylori* debe hacerse al menos trascurridas 4 semanas tras el final del primer tratamiento erradicador, y es importante tener en cuenta que debe suspenderse el tratamiento con IBP al menos 15 días antes de la realización de pruebas para confirmar la erradicación, ya que si no se incrementa la frecuencia de aparición de falsos negativos<sup>(27)</sup>.

**Tabla 3:** Pautas de erradicación de *Helicobacter Pylori*

Pauta	Duración
<b>De elección:</b>  <b>OCA:</b> Omeprazol 20 mg/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1.000 mg/12 h  <b>Alérgicos a penicilina:</b> sustituir amoxicilina por metronidazol 500 mg/12 h	7 días
<b>Fracaso terapia elección:</b>  Omeprazol 20 mg/12 h + subcitrate de bismuto 120 mg/6 h + tetraciclina 500 mg/6 h + metronidazol 500 mg/8 h	7 días

### **Erradicación de *H. Pylori*: ¿es necesario hacer terapia de mantenimiento tras la erradicación?**

- Pacientes con úlcera duodenal no complicada: la terapia continuada con IBP tras el tratamiento erradicador no aumenta las tasas de cicatrización de la úlcera<sup>(22, 100)</sup>.
- En el caso de las úlceras gástricas las recomendaciones españolas establecen que no existe necesidad de tratamiento de mantenimiento si el diámetro es menor de 1 cm, y recomiendan tratamiento durante 4-8 semanas adicionales si se trata de úlceras grandes (> 1 cm)<sup>(16, 23, 86, 101)</sup>.

### **Erradicación de *H. Pylori*: Recurrencia de la infección**

Existen muy pocos estudios en nuestro medio que revisen las tasas de recrudescencia (detección de una cepa de la bacteria similar a la detectada previamente a la erradicación) o reinfección (detección de una cepa diferente). Las tasas de reinfección se establecen en 2,4 a 2,67% de los pacientes<sup>(102, 103)</sup>, aunque estas tasas se reducen con el tiempo (3,6% a los 6 meses de la erradicación, 1,5% al año y 1,5% a los dos años)<sup>(104)</sup>.

## **3. 2 Si no se confirma la existencia de *H. Pylori*, la causa más probable de la úlcera es el tratamiento con AINE**

### **Úlcera péptica: ¿Cuál es el tratamiento de elección?**

Los IBP han demostrado ser los fármacos de elección para la curación de las úlceras, tanto gástricas como duodenales<sup>(22, 75)</sup>. El tratamiento debe realizarse con dosis habituales de IBP, y la duración del mismo se establece en 4-8 semanas, en función de la gravedad de la úlcera<sup>(75, 79)</sup>.

A la vista de los resultados de los diferentes ensayos clínicos, al igual que ocurre en el resto de patologías para las que están indicados los IBP, el fármaco de elección es omeprazol, a dosis de 20 mg.

- **Úlcera duodenal:** El análisis de la evidencia existente pone de manifiesto que no existen diferencias en las tasas de curación entre los diferentes principios activos.

Un revisión sistemática encuentra 10 ensayos comparativos fármaco a fármaco sobre eficacia comparativa de los diferentes IBP<sup>(35)</sup>, siendo omeprazol y lansoprazol los más estudiados. Concluye que parecen no existir diferencias entre los distintos IBP al final del periodo de tratamiento en cuanto a la curación endoscópica y la eliminación de los síntomas, aspecto fundamental en el tratamiento de la úlcera y que no siempre se correlaciona con la curación endoscópica<sup>(35)</sup>.

- **Úlcera gástrica:** existe menos información, con 3 estudios que comparan rabeprazol y omeprazol, en los que no se encuentran diferencias significativas ni en las tasas de curación endoscópica ni en la eliminación de los síntomas<sup>(35)</sup>.

#### 4. Profilaxis de la úlcera duodenal y/o gástrica inducida por el tratamiento con AINE

Todos los AINE producen en mayor o menor grado gastrolesividad, que puede llegar a ser grave, siendo en muchas ocasiones el factor limitante en su utilización. Por lo que para reducir las complicaciones derivadas de la utilización de AINE es importante:

- Identificar a los pacientes de alto riesgo de complicaciones.
- Seleccionar la mejor estrategia terapéutica en función del riesgo del paciente.

- El termino **gastroprotección** se refiere **solamente** a las acciones preventivas farmacológicas aplicadas para **evitar el daño gastrointestinal producido por AINE** y no es aplicable a otros fármacos diferentes.
- El beneficio de la gastroprotección en pacientes que toman AINE depende del riesgo individual de complicaciones gastrointestinal del paciente. Los pacientes que más se van a beneficiar son aquellos que tienen más riesgo. En pacientes con riesgo gastrointestinal bajo no es necesario asociar un fármaco protector al tratamiento con AINE.
- La gastroprotección reduce pero no elimina el riesgo de complicaciones gastrointestinales derivadas de la utilización de AINE.
- En caso de estar indicado utilizar un fármaco gastroprotector conjuntamente con AINE los fármacos de elección son misoprostol 800 mcg al día u omeprazol 20 mg al día.

- No todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar complicaciones graves como consecuencia de la ingesta de AINE. Los estudios epidemiológicos han identificado diferentes factores de riesgo, que son los que se recogen en los principales consensos<sup>(89-92)</sup>, aunque no todos igualmente consistentes.
- De todos los factores de riesgo los antecedentes de hemorragia digestiva alta reciente es, probablemente, el factor de riesgo más importante a la hora de prevenir futuras complicaciones relacionadas con la administración de AINE.

El riesgo gastrointestinal de un paciente en pacientes que toman AINE se ha clasificado<sup>(105, 106)</sup> en pacientes de bajo, moderado y alto riesgo según los factores de riesgo tal y como muestra la tabla 4.

**Tabla 4:** Clasificación del riesgo gastrointestinal

<b>Riesgo bajo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay factores de riesgo</li> </ul>
<b>Riesgo moderado</b> (presencia de 1 o 2 factores de riesgo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad 65-75 años</li> <li>• Dosis altas de AINE</li> <li>• Historia previa de úlcera no complicada</li> <li>• Utilización concomitante de antiagregantes, anticoagulantes, corticoides, ISRS</li> </ul>
<b>Riesgo alto:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o más factores de riesgo.</li> <li>• Historia complicaciones ulcerosas previas, especialmente recientes.</li> <li>• &gt; 75 años</li> </ul>

Tabla adaptada de las referencias<sup>(105, 106)</sup>.

- La mejor evidencia sobre el beneficio de la gastroprotección para prevenir el riesgo de complicaciones gastrointestinales derivadas de la utilización de AINE la obtenemos del ensayo clínico MUCOSA<sup>(107)</sup>. Añadir misoprostol al tratamiento con AINE redujo la incidencia de complicaciones gastrointestinales en un 40%. El beneficio absoluto encontrado fue pequeño, siendo necesario tratar a 264 pacientes con misoprostol 800 mcg al día para evitar una complicación gastrointestinal. El beneficio mejora en pacientes con riesgo gastrointestinal más elevado (mayores de 75 años, antecedentes de hemorragia digestiva alta).

#### Prevención de complicaciones gastrointestinales por AINE: ¿Cuál es el tratamiento de elección?

- Misoprostol 800 mcg al día reduce las complicaciones gastrointestinales y las úlceras sintomáticas relacionadas con la utilización de AINE<sup>(108, 109)</sup>. Su utilización se asocia con efectos adversos gastrointestinales como diarrea, náuseas y dolor abdominal.
- Los IBP:
  - Reducen la aparición de úlceras endoscópicas<sup>(22, 108-110)</sup>, la relevancia clínica de este hallazgo es controvertida
  - Datos procedentes de estudios observacionales apuntan a que el uso de un IBP en combinación con un AINE, se asocia con una significativa reducción de las úlceras gastrointestinales y complicaciones.
  - En caso de estar indicado utilizar un IBP el fármaco de elección es el omeprazol 20 mg al día. Una revisión sistemática<sup>(35)</sup>, cuyo objetivo es analizar la efectividad comparativa de los diferentes IBP en sus principales indicaciones, no encuentra diferencia entre los IBP en cuanto a prevención de gastropatía por AINE.

#### Recomendaciones de gastroprotección en pacientes en tratamiento con AINE sistémico

- **Pacientes de bajo riesgo gastrointestinal:** Sin factores de riesgo gastrointestinal. No requieren gastroprotección. Se recomienda utilizar un AINE tradicional con menor potencial gastroerosivo (ibuprofeno, diclofenaco).

- **Pacientes con riesgo gastrointestinal moderado:** Aquellos con algún factor de riesgo. En especial aquellos que tienen una historia previa de úlcera no complicada, tienen una edad entre 65 y 75 años o que están en tratamiento conjunto con antiagregantes, corticoides sistémicos o anticoagulantes. En caso de ser necesario un AINE se recomienda administrarlo junto con misoprostol 800 mcg al día u omeprazol 20 mg al día.
- **Pacientes de alto riesgo gastrointestinal:** En pacientes que han tenido algún episodio de sangrado gastrointestinal previo, especialmente si ha sido reciente, mayores de 75 años o personas con múltiples factores de riesgo habría que considerar primero la necesidad de prescribir un AINE o si es posible sustituirlo por otra alternativa terapéutica.

## 5. Prevención de úlceras de estrés en pacientes ingresados

- No se recomienda el empleo sistemático de profilaxis con IBP en pacientes ingresados.
- Las recomendaciones actuales establecen el uso en pacientes con ventilación mecánica (durante más de 48 h), coagulopatías, lesión cerebral traumática o quemaduras extensas, pacientes ingresados en UCI con politraumatismo, sepsis o insuficiencia renal aguda y pacientes ingresados en UCI con un índice de severidad de trauma > 15 y en aquellos que reciben dosis altas de corticoides (> 250 mg hidrocortisona al día o equivalentes).
- En cualquier caso se debe revisar la indicación del IBP al alta hospitalaria

La profilaxis de úlceras de estrés en pacientes de bajo riesgo es una de las mayores causas de uso inadecuado de IBP durante el ingreso hospitalario<sup>(9)</sup>. Las tasas de uso inapropiado de IBP como terapia de supresión ácida en pacientes ingresados son muy altas, de tal forma que únicamente entre el 33 y el 37,1% de los pacientes que reciben este tratamiento lo hacen adecuadamente<sup>(111)</sup>.

- Existen recomendaciones que aconsejan evitar el uso rutinario de profilaxis con IBP durante el ingreso hospitalario:
  - Se ha estimado que es necesario tratar a 770 pacientes no ingresados en la UCI para evitar un episodio de sangrado durante el ingreso<sup>(112)</sup>.
  - El uso de supresión ácida durante el ingreso se asocia a un incremento de neumonía adquirida en el hospital<sup>(113)</sup> y de infección nosocomial por *Clostridium difficile*<sup>(114)</sup>.

Las recomendaciones actuales de manejo de la profilaxis de las úlceras de estrés establecen, con diversos niveles de evidencia, el **tratamiento en los siguientes grupos de pacientes**<sup>(115–119)</sup>:

- Pacientes con ventilación mecánica (durante más de 48 h), coagulopatías, lesión cerebral traumática o quemaduras extensas.
- Pacientes ingresados en UCI con politraumatismo, sepsis o insuficiencia renal aguda.

- Aunque la evidencia científica disponible es insuficiente, ya que proviene de series de casos o de revisiones de bases de datos de pacientes, también se recomienda su uso en pacientes ingresados en UCI con un índice de severidad de trauma (Injury Severity Score) > 15 y en aquellos que reciben dosis altas de corticoides (> 250 mg hidrocortisona al día o equivalente).

### Prevención úlcera de estrés: ¿Cuál es el tratamiento de elección?

- La profilaxis de las úlceras de estrés puede realizarse con antiH<sub>2</sub>, IBP, misoprostol e incluso con medidas no farmacológicas como la administración de nutrición enteral, aunque el uso de esta última es controvertido<sup>(115, 116)</sup>.
- La eficacia de la profilaxis con IBP es similar a la encontrada con antiH<sub>2</sub>, aunque estos últimos presentan inconvenientes, como la obligación de su administración por vía intravenosa, su peor perfil de efectos adversos y la posibilidad del desarrollo de tolerancia<sup>(115, 116, 120)</sup>. Los IBP tienen el inconveniente de un inicio de acción más lento (2 días), pero presentan la ventaja adicional de poder administrarse por sonda nasogástrica o por vía intravenosa si la vía oral esta impedida<sup>(115, 116)</sup>.
- Al igual que ocurre en otras patologías, **el omeprazol es el fármaco de elección** ya que es el más estudiado en la profilaxis de la úlcera de estrés y se encuentra disponible tanto en formulaciones orales como parenterales.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE EL USO DE IBP EN NIÑOS

- Los IBP autorizados en España para la edad pediátrica son omeprazol (niños mayores de 2 años) y esomeprazol (niños mayores de 1 año).
- Los IBP podrían tener indicación en esofagitis péptica erosiva y en la erradicación de *H. Pylori*, aunque en esta última existe cierta controversia por el menor número de ensayos clínicos realizados, carencia de datos de prevención de úlcera péptica y menores tasas de erradicación que la observada en adultos (60-85%).

Los antiácidos clásicos (hidróxido de magnesio/aluminio) disponen indicación en niños de cualquier edad. Sin embargo, actualmente no se aconsejan como tratamiento crónico prolongado ya que el cumplimiento terapéutico es difícil y la utilización a largo plazo incrementa la posibilidad de efectos secundarios. Por ello se utilizan para el alivio temporal de los síntomas<sup>(121)</sup>.

Los anti-H<sub>2</sub>: en la actualidad el uso más extendido corresponde a la ranitidina, más eficaz y con menos efectos secundarios que la cimetidina, ambos indicados en niños<sup>(121)</sup>.

En cuanto a los IBP cada vez es más frecuente su uso en pediatría debido a que resultan mucho más efectivos que los anti-H<sub>2</sub><sup>(121)</sup>.

- Hasta ahora los IBP con más experiencia clínica en niños han sido omeprazol, principalmente, y lansoprazol<sup>(121–124)</sup>.

- En España únicamente omeprazol y esomeprazol están autorizados en niños para el tratamiento de la ERGE: omeprazol en mayores de 2 años y con un peso igual o superior a 20 Kg, y esomeprazol en mayores de 1 año y con un peso igual o superior a 10 Kg<sup>(17, 21)</sup>.
- En la erradicación de *H. Pylori* en niños existe cierta controversia debido a los pocos ensayos clínicos realizados, la falta de datos en cuanto a prevención de úlcera péptica y las menores tasas de erradicación observadas en comparación con adultos (60-85%) como consecuencia del incremento de resistencias a antibióticos (metronidazol y, sobre todo, claritromicina en menores de 6 años)<sup>(124-126)</sup>.

A pesar de estas limitaciones se debe realizar tratamiento erradicador en casos de enfermedad ulcerosa gastroduodenal, linfoma MALT o cáncer gástrico; y además hay consenso para ofrecer tratamiento a los pacientes con sintomatología grave que justifique una endoscopia y con gastritis por Hp comprobada<sup>(124, 127, 128)</sup>.

La pauta erradicadora recomendada es la triple terapia que incluye dos antibióticos y un antisecretor o sales de bismuto. Aunque hasta ahora era habitual, al igual que en adultos, la triple terapia OCA (omeprazol, claritromicina y amoxicilina),

en los últimos años cada vez parece mejor opción en niños pequeños o con resistencia a claritromicina la combinación de amoxicilina, metronidazol y subcitrate de bismuto<sup>(124)</sup>. Todas las pautas de tratamiento son de una duración de 10 a 14 días, siendo el omeprazol el IBP de elección<sup>(74, 121, 124)</sup>.

- En cuanto a la administración: esomeprazol dispone de una formulación específica y autorizada, aunque no está financiada, para niños pequeños en forma de sobre con gránulos gastroresistentes para suspensión oral<sup>(21)</sup>.

En el caso de utilizar las presentaciones de omeprazol en cápsula y que el niño no sea capaz de tragarla, se debe abrir la cápsula y los gránulos deben ser suspendidos en un vehículo ácido (como yogur o zumos de frutas). Los gránulos no deben masticarse ni machacarse, para evitar que la cubierta de los gránulos se disuelva en el pH prácticamente neutro del esófago y el fármaco sea destruido en el estómago<sup>(122, 123, 127)</sup>. Por este motivo también se han sugerido la posibilidad de prescribir fórmulas magistrales, pero tienen inconvenientes en cuanto a la disponibilidad, administración y conservación<sup>(122, 123, 127)</sup>.

- Los niños pequeños presentan un metabolismo mayor, por lo que precisan dosis proporcionalmente mayores por peso que en niños mayores y adultos<sup>(122)</sup>. Se indica a continuación las dosis propuestas para este grupo de edad<sup>(8, 17, 122, 124)</sup>.

**Tabla 5:** Dosis pediátricas de los IBP

	RANGO DOSIS DOSIS MÁXIMA	ERGE*	ERRADICACION HELICOBACTER
<b>OMEPRAZOL</b>	0.2-3.5 mg/Kg/día Máx 80 mg/día	1 mg/Kg/día dividido en 1-2 tomas	1 mg/Kg/día dividido en 2 tomas (20 mg/12h)
<b>ESOMEPRAZOL</b>	0.35-1 mg/Kg/día Máx 20 mg/día	< 10Kg: NO INDICADO 10-20 Kg: 10 mg > 20Kg: 20 mg/día	1 mg/Kg/día dividido en 2 tomas

\*En esofagitis suelen emplearse dosis mayores que el rango propuesto

## SEGURIDAD

- La *seguridad* de los IBP a corto plazo, en utilización durante periodos de 4 a 8 semanas, es buena. En tratamientos prolongados se ha asociado su uso a la aparición de neoplasias gástricas, al incremento de infecciones digestivas o respiratorias, al riesgo de osteoporosis o a la disminución de la absorción de hierro o vitamina B12.
- Todos estos riesgos aconsejan un uso juicioso de los IBP especialmente en tratamientos prolongados y en población de riesgo.

La incidencia de acontecimientos adversos en los diferentes ensayos clínicos de IBP es similar a la del placebo<sup>(5, 16, 70, 129)</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea y trastornos gastrointestinales. Otros efectos adversos menos frecuentes (<1% pacientes) son mareo, vértigo, exantema, edema periférico, insomnio y aumento de enzimas hepáticos.

También han mostrado su seguridad en tratamientos a largo plazo. Los diferentes estudios realizados<sup>(5, 16, 70, 130-132)</sup> no han demostrado de forma concluyente los riesgos estudiados como la asociación de los IBP con la aparición de neoplasias gástricas, con una mayor incidencia de infecciones digestivas o respiratorias, de reducción de la absorción de calcio (con el consiguiente riesgo de osteoporosis), hierro o vitamina B12.

Todas estas sospechas aún no confirmadas aconsejan un uso juicioso de los IBP en tratamientos prolongados, reservándolos únicamente para aquellos casos en los que este claramente establecida su eficacia, empleándolos a la dosis mínima eficaz, durante el menor tiempo posible de tratamiento y reevaluando periódicamente la necesidad de mantener el tratamiento.

### IBP e incremento del riesgo de infecciones

- **Neumonía:** encontramos un metaanálisis que incluye ensayos clínicos y estudios caso-control y cohortes<sup>(133)</sup> que establece una relación clara entre el uso de IBP tanto en el

desarrollo de neumonía adquirida en la comunidad (OR ajustada 1,34; IC95% 1,14-1,57) como en la neumonía hospitalaria (OR ajustada 1,24; IC95% 1,05-1,47). Esta asociación es más fuerte para dosis alta que para dosis habituales, y es especialmente significativa en los 30 días iniciales de tratamiento con el IBP (OR ajustada 3,95; IC95% 2,86-5,45).

- **Infección por *Clostridium difficile*:** se han publicado dos estudios de cohortes que evalúan el efecto del tratamiento con IBP en la incidencia de esta infección<sup>(114)</sup> y en la recurrencia de la misma<sup>(134)</sup>. En el primer caso, el incremento de riesgo de desarrollar infección varía según el se trate de pauta diaria (OR 1,74; IC 95% 1,39-2,18) o con dosis superiores a las habituales (OR 2,36; IC 95% 1,79-3,11). En el segundo caso, el tratamiento con IBP origina un incremento de riesgo del 42% (HR 1,42; IC95% 1,11-1,82) de sufrir una recurrencia de la infección.
- El uso continuado de IBP se ha asociado a sobrecrecimiento de las bacterias del intestino delgado, factor que se asocia con el desarrollo del síndrome de intestino irritable<sup>(135)</sup>.

### **IBP e incremento del riesgo de fractura**

En marzo de 2011 la FDA ha actualizado la información de seguridad emitida en mayo de 2010 sobre el posible incremento de riesgo de fracturas de cadera, muñeca o columna vertebral asociado al uso de IBP<sup>(136)</sup>, basada en la información aportada a través de múltiples estudios epidemiológicos que reportaban incrementos en la incidencia de estas fracturas en los pacientes en tratamiento con IBP. Diversos estudios encontraron que los pacientes en mayor riesgo de padecer esas fracturas recibieron dosis altas de IBP y lo usaron durante un año o más. La mayoría de estos estudios evaluaron pacientes mayores de 50 años, grupo en el que primariamente se describió este incremento de riesgo. Un reciente metaanálisis<sup>(137)</sup> confirma la existencia de este riesgo, aunque establece la necesidad de disponer de más estudios para establecer el impacto clínico de este efecto.

Un estudio de cohortes reciente<sup>(138)</sup> encuentra que la asociación de IBP a alendronato puede reducir el efecto de este último en la prevención de fractura de cadera. Aunque se trata de un estudio observacional, parece recomendable revisar el uso de IBP como tratamiento de los síntomas digestivos asociados al uso de bisfosfonatos.

Establece una serie de recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- prescribir la dosis mínima eficaz durante el mínimo tiempo posible
- reevaluar periódicamente la necesidad del tratamiento
- pacientes en riesgo de osteoporosis deben tener su evaluación del riesgo correctamente realizada según el protocolo de actuación vigente.

### **IBP y rebote ácido**

Se ha descrito la posibilidad de que se pueda producir un efecto de rebote ácido tras la suspensión del tratamiento con IBP,

incluso si el tratamiento ha sido de corta duración (8 semanas)<sup>(12)</sup>. Sobre este aspecto del uso de los IBP existe una revisión sistemática del año 2007 que incluye 8 ensayos clínicos<sup>(139)</sup> muy heterogéneos; el resultado de esta revisión sistemática no es concluyente, no existen pruebas de que se produzca una elevación de la secreción de ácido tras la suspensión del tratamiento. Por el contrario, en el año 2009 se publicó un ensayo clínico en el que se incluyeron 120 individuos sanos<sup>(13)</sup>, a la mitad de los cuales se les administró esomeprazol 40 mg/día y a la otra mitad un placebo durante 8 semanas. A las 4 semanas de finalizados ambos tratamientos, el 20,7% de los pacientes en el grupo de IBP refirieron dispepsia, regurgitación ácida o acidez, frente al 1,7% en el grupo placebo (diferencia 19,0%, IC95% 7,8-30,2%).

### **IBP e hipomagnesemia**

En febrero de 2011 la FDA ha emitido una comunicación de seguridad<sup>(140)</sup> avisando de la posible asociación entre consumo de IBP y bajos niveles de magnesio. Este efecto adverso se ha descrito en usos prolongados de los IBP (en muchos casos superior a un año). Se recomienda valorar la determinación de los niveles de magnesio en pacientes en los que prevé una duración prolongada de tratamiento con IBP y pacientes en tratamiento con digoxina, diuréticos u otros fármacos que puedan producir hipomagnesemia.

## **INTERACCIONES**

- Las interacciones de los IBP se originan fundamentalmente por dos vías:
  - Aumento del pH gástrico, con lo que reduce la absorción de atazanavir (uso contraindicado), ketoconazol e itraconazol y aumenta la absorción de digoxina, furosemida o AAS.
  - Inhibición del citocromo P450 (isoenzima CYP2C19), con lo que puede disminuirse el metabolismo de diazepam, anticoagulantes orales, fenitoína o ciclosporina. También se reduce la transformación de clopidogrel en su metabolito activo, con la consiguiente reducción de eficacia cuando se asocia a omeprazol o esomeprazol.

Los IBP pueden **alterar la absorción** de determinados medicamentos al aumentar el pH gástrico<sup>(16, 129)</sup>:

- Aumentan la absorción de ácidos débiles como digoxina, furosemida, AAS, nifedipino.
- Disminuyen la absorción de bases débiles, como es el caso de los antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol) o inhibidores de la proteasa (atazanavir, nelfinavir). No se recomienda el uso conjunto de omeprazol con inhibidores de la proteasa, y esta contraindicado el uso conjunto de nelfinavir y esomeprazol.

El mayor número de interacciones de los IBP se produce por vía del citocromo P450, ya que tanto omeprazol como esomeprazol se comportan como inhibidores del isoenzima CYP2C19. En general,

se trata de interacciones de escasa relevancia clínica que no justifican la sustitución de omeprazol por otro IBP. Se puede ver reducida la metabolización de los siguientes fármacos<sup>(16-21, 129)</sup>:

- Diazepam. Esta interacción teóricamente podría producirse con otras benzodiazepinas que se eliminen por esta vía (alprazolam, clonazepam, midazolam, triazolam, flurazepam). Se recomienda vigilar al paciente por la posible aparición de efectos adversos. Valorar la sustitución de estas benzodiazepinas por otras que no se metabolizan por esta vía (lorazepam, oxacepam).
- Warfarina y otros antagonistas de la vitamina K: se recomienda controlar el INR. Esta interacción no parece modificar este valor de forma significativa ni tampoco favorecer la aparición de complicaciones en pacientes en tratamiento crónico con el anticoagulante<sup>(141)</sup>.

De acuerdo a los datos publicados por la FDA<sup>(141)</sup>, esta interacción afecta a un número muy reducido de pacientes (frecuencia de 0, 1-0, 2 por cada millón de prescripciones), por lo que su repercusión clínica es muy limitada. Además, no existen diferencias significativas entre los distintos IBP.

- Fenitoína y ciclosporina: se recomienda controlar los niveles plasmáticos

Durante el primer semestre de 2009 la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>(142)</sup>, al igual que la agencia americana (FDA)<sup>(143)</sup> y la española (AEMPS)<sup>(144)</sup> emitieron una serie de notas informativas sobre la posible interacción existente entre IBP y clopidogrel, con la reducción del efecto de este último y el consiguiente incremento de riesgo de efectos adversos cardiovasculares. Una posible explicación de esta interacción es la reducción de la transformación de clopidogrel en su metabolito activo por inhibición del isoenzima CYP2C19.

En marzo de 2010 la EMA ha publicado una nota informativa donde actualiza sus recomendaciones sobre la interacción entre clopidogrel e IBP<sup>(145)</sup>. En abril de 2010 se ha actualizado la información por parte de la Agencia Española de Medicamentos<sup>(146)</sup>. A pesar de existir diversos estudios que ponen en duda la relevancia clínica de esta interacción, se han finalizado dos estudios en los que se demuestra que omeprazol disminuye los niveles de la forma activa de clopidogrel y su efecto antiagregante. No existen pruebas para extender este efecto a otros IBP, por lo que se sustituye la recomendación de no usar ningún IBP con clopidogrel por la recomendación de no usar omeprazol o esomeprazol con este fármaco. Como aún no existe suficiente experiencia sobre la trascendencia clínica de esta interacción<sup>(147)</sup>, y existen dudas sobre la posibilidad de un efecto de clase<sup>(148)</sup>, es importante recordar que:

- El antiagregante de elección es el ácido acetilsalicílico. El clopidogrel debe utilizarse en caso de intolerancia o en terapia doble antiagregante.
- Ante un paciente con riesgo gastrointestinal elevado, es preferible mantener ácido acetilsalicílico con omeprazol, antes que cambiar a clopidogrel.
- En caso de utilización conjunta de clopidogrel con IBP, se recomienda evitar omeprazol o esomeprazol, y recurrir a la opción alternativa más eficiente (lansoprazol o pantoprazol).

## Análisis de Costes

En la figura 3 se compara el coste mensual de los diferentes IBP. Para el cálculo se ha utilizado el precio menor definido para las agrupaciones homogéneas (noviembre 2011).

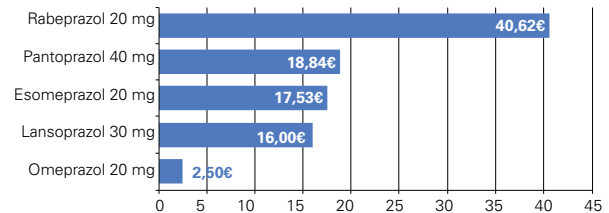


Figura 3: Coste mensual de los IBP comercializados en España

**Fuente:** farmadrid. Los costes se han calculado empleando la presentación comercial que más se ajusta a la dosis y duración de tratamiento analizado. Los precios incluidos son los correspondientes a los precios mínimos de las agrupaciones homogéneas desarrolladas en el RDL 9/2011

## BIBLIOGRAFÍA

- García Del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2009; 33(2): 49-54.
- Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2009. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2010; 34(3): 89-92.
- Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ. 2008 Ene; 336(7634): 2-3.
- De Burgos Lunar C, Novo del Castillo S, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Revista Clínica Española. 2006 Jun; 206(6): 266-70.
- Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am. J. Med. 2009 Oct; 122(10): 896-903.
- Grupo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011. Available from: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto\\_osmed\\_2010\\_0.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto_osmed_2010_0.pdf) [Consulta: octubre 2011]
- OECD. OECD Health Data: Pharmaceutical market. Available from: [http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode\\_HEALTH-STAT](http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode_HEALTH-STAT) [Consulta: julio 2011]
- Carvajal A, Arias LHM, Vega E, Sánchez JAG, Rodríguez IM, Ortega PG, et al. Gastroprotection during the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A drug-utilization study. European Journal of Clinical Pharmacology. 2004; 60(6): 439-44.
- Martín-Echevarría E, Pereira Juliá A, Torralba M, Arriola Pereda G, Martín Dávila P, Mateos J, et al. Evaluación del uso de los inhibidores de la bomba de protones en un servicio de medicina interna. Rev Esp Enferm Dig. 2008 Feb; 100(2): 76-81.
- Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, Reith D. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. Pharm World Sci. 2006 Ago; 28(4): 189-93.
- Ahrens D, Chenot J-F, Behrens G, Grimmsmann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Ago; 66(12): 1265-71.
- McColl KEL, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. Gastroenterology. 2009 Jul; 137(1): 20-2.

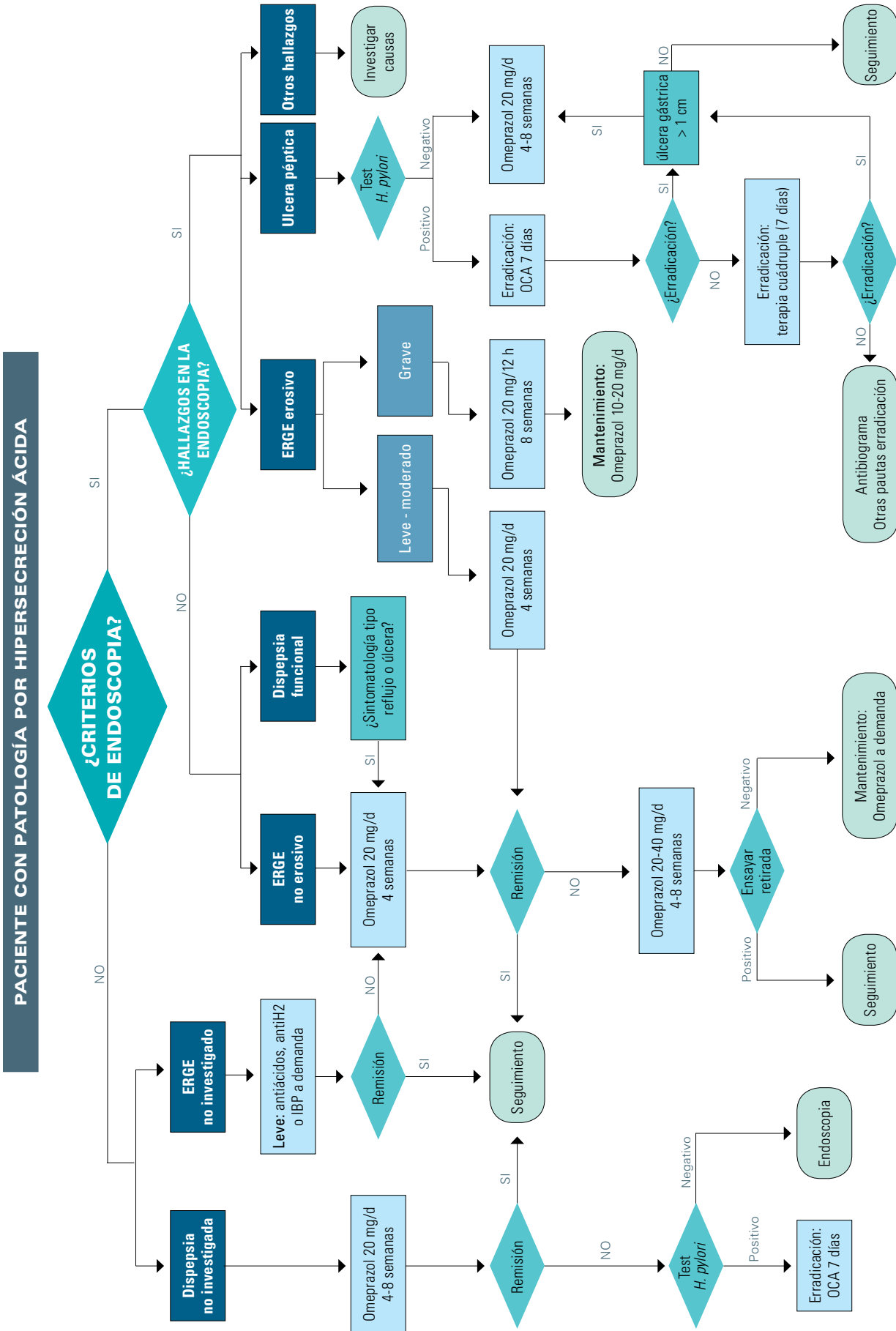
13. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009; 137: 80–7.
14. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol*. 2010 Jul; 105(7): 1531–7.
15. Wilcox CM, Hirschowitz BI. Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 May; 10(7): 1145–57.
16. Notas farmacoterapéuticas. Inhibidores de la bomba de protones. Notas Farmacoterapéuticas, Servicio Madrileño de Salud. 2007; 14(7).
17. Agencia Española de Medicamentos y PS. Fichas técnicas Omeprazol 10, 20 y 40 mg [Internet]. [citado 2010 Feb 24]; Available from: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
18. Agencia Española de Medicamentos y PS. Fichas técnicas Lansoprazol 15 y 30 mg [Internet]. [citado 2010 Feb 24]; Available from: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
19. Agencia Española de Medicamentos y PS. Fichas técnicas Pantoprazol 20 y 40 mg [Internet]. [citado 2010 Feb 24]; Available from: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
20. Agencia Española de Medicamentos y PS. Fichas técnicas Rabeprazol 10 y 20 mg [Internet]. [citado 2010 Feb 24]; Available from: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
21. Agencia Española de Medicamentos y PS. Fichas técnicas Esomeprazol 10, 20 y 40 mg (MUPS) [Internet]. [citado 2010 Feb 24]; Available from: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
22. CADTH: Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: scientific report [Internet]. [citado 2010 Feb 24]; Available from: <http://www.cadth.ca/index.php/en/compus/compus-publications/publication/839>
23. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2005 Sep 10; 125(8): 301–16.
24. National Health Service. Dyspepsia - proven GORD [Internet]. Clinical Knowledge Summaries: safe practical clinical answers. [citado 2010 Feb 25]; Available from: <http://cks.nhs.uk>
25. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006 Ago; 101(8): 1900–20.
26. Marzo M, Carrillo R, Mascort JJ, Alonso P, Mearin F, Ponce J, et al. Manejo del paciente con ERGE. Guía de práctica clínica. Actualización 2008. Grupo de Trabajo de la GPC sobre ERGE. *Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul; 32(6): 431–64.
27. NICE. Dyspepsia: Managing dyspepsia in adults in primary care [Internet]. 2004 Ago 1 [citado 2010 Feb 15]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG17/Guidance/pdf/English>
28. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive Reflux Disease. Current Concepts And Dilemmas. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb; 96(2): 303–14.
29. Calvet X, Ponce J. Enfermedad por reflujo gastroesofágico: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterología y Hepatología*. 2008 Oct; 31(Supplement 4): 29–34.
30. Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD004060.
31. Mehta S, Johnson IT, Rhodes M. Systematic review: the chemoprevention of oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 1; 22(9): 759–68.
32. Pinxteren B, Numans M, Bonis P, Lau J. Tratamiento a corto plazo con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y procinéticos para los síntomas similares a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y para la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software [Internet]. [citado 2010 Feb 25]; Available from: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?SessionID=%20489744&DocumentID=CD002095>
33. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Research*. 2009; 59(3): 135–53.
34. Khan mostafizur, Santana J, Donnellan clare, Cathryn P, Moayyedi P. Tratamientos médicos para el tratamiento a corto plazo de la esofagitis por reflujo (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, Oxford: Update Software [Internet]. 2008 [citado 2010 Feb 25]; 4. Available from: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD003244>
35. McDonagh MS, Carson S, Thakurta S. Drug Clas Review: Proton Pump Inhibitors-Final Report [Internet]. 2009 [citado 2010 Feb 10]. Available from: [http://derp.ohsu.edu/final/PPI\\_%20final%20report\\_update%205\\_version%204\\_unshaded\\_09\\_May.pdf](http://derp.ohsu.edu/final/PPI_%20final%20report_update%205_version%204_unshaded_09_May.pdf)
36. Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. *Dig. Dis. Sci*. 2006 May; 51(5): 852–7.
37. Moraes-Filho JPP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol*. 2010 Mar; 47(1): 99–115.
38. Cohen H, Tomasso G, Luisa Cafferata M, Zapata C, Sharma P, Armstrong D, et al. Latin american consensus on gastroesophageal reflux disease: an update on therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb; 33(2): 135–47.
39. Klok RM, Postma MJ, Hout BAV, Brouwers JRB. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003; 17(10): 1237–45.
40. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther*. 2001 Jul; 23(7): 998–1017.
41. Ponce M. Ante un paciente con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y sin síntomas de alarma, ¿cuál es la dosis y la duración más apropiada del tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones que nos permitirá concluir si realmente se trata de una ERGE? *Gastroenterología y Hepatología*. 2009 Feb; 32(2): 126–7.
42. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct; 135(4): 1383–91. e5.
43. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2006 Jun 24; 367(9528): 2086–100.
44. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2005 Ene; 100(1): 190–200.
45. Bigard MA, Genestin E. Treatment of patients with heartburn without endoscopic evaluation: on-demand treatment after effective continuous administration of lansoprazole 15 mg. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005 Oct 1; 22(7): 635–43.

46. Meineche-Schmidt V, Juhl HH, Østergaard JE, Luckow A, Hvenegaard A. Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Abr 15; 19(8): 907–15.
47. Hansen AN, Wahlqvist P, Jørgensen E, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, et al. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms -- a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int. J. Clin. Pract.* 2005 Jun; 59(6): 655–64.
48. Zaczny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 Jun 1; 21(11): 1299–312.
49. Kahrilas PJ. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults [Internet]. UpToDate, version 17. 3. 2009 Jun 9 [citado 2010 Feb 23]; Available from: <http://www.uptodate.com/>
50. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006 May 15; 23(10): 1473–7.
51. Wolfe MM. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. En: UpToDate. Mark Feldman; 2009.
52. Kuo B, Castell DO. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am. J. Gastroenterol.* 1996 Ago; 91(8): 1532–8.
53. Aguas M, Mas-Farigola R, Vidal-Martí MR, Santos-Marin O, Caro-Aragones O, Otero-Casanovas L, et al. Administración de medicamentos por sonda nasogástrica. *Rev Mult Gerontol.* 2009; 19(2): 87–91.
54. Martínez-Lopez I, Puigventós F. Guía de administración de medicamentos por sonda nasogástrica. [Internet]. 2003 Mar [citado 2011 Jul 12]; Available from: [http://www.elcomprimido.com/FARHSD/BASESGUIAADMON\\_SNG.htm](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/BASESGUIAADMON_SNG.htm)
55. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (1): CD004823.
56. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2): CD001496.
57. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, Huang B, Samra NK. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest.* 2005 Sep; 128(3): 1128–35.
58. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010 May 15; 181(10): 1042–8.
59. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009 Abr 9; 360(15): 1487–99.
60. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The Efficacy of Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Asthma in Adults: A Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011 Abr 11; 171(7): 620–9.
61. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Nov; 101(11): 2646–54.
62. Sen P, Georgalas C, Bhattacharyya AK. A systematic review of the role of proton pump inhibitors for symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2006 Feb; 31(1): 20–4; discussion 24.
63. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Feb 15; 25(4): 385–92.
64. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ.* 2006 Ene 7; 332(7532): 11–7.
65. Harding S. Gastroesophageal reflux and asthma [Internet]. UpToDate, version 17. 3. 2009 Oct 1 [citado 2010 Feb 26]; Available from: <http://www.utdol.com>
66. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada J-R, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006 Abr; 130(5): 1466–79.
67. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4): CD001960.
68. Pérez-Gruoso Macías MJ, Valle Muñoz J, González de Frutos C, Artaza Varasa T, Rodríguez-Merlo R, Alcántara Torres M, et al. [Clinicopathological characteristics of uninvestigated dyspepsia in Spain]. *Gastroenterol Hepatol.* 2007 Ene; 30(1): 1–6.
69. National Health Service. Dyspepsia - unidentified cause [Internet]. Clinical Knowledge Summaries: safe practical clinical answers. [citado 2010 Feb 25]; Available from: <http://cks.nhs.uk>
70. National Health Service. The management of dyspepsia in primary care. MeReC Briefing. National Prescribing Centre [Internet]. 2006 Feb; 32. Available from: [http://www.npc.co.uk/ebt/merec/therap/dysp/resources/merec\\_briefing\\_no32.pdf](http://www.npc.co.uk/ebt/merec/therap/dysp/resources/merec_briefing_no32.pdf)
71. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RFA, Ford AC, Elliott C, et al. Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ.* 2008 Mar 22; 336(7645): 651–4.
72. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HHX, Wong WM, Liu XG, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007 Feb; 5(2): 178–85.
73. Longstreth G. Functional dyspepsia [Internet]. UpToDate, version 17. 3. 2009 Abr 1 [citado 2010 Feb 25]; Available from: <http://www.utdol.com>
74. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2): CD002096.
75. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2009 Oct 24; 374(9699): 1449–61.
76. Pajares García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. [Helicobacter pylori infection: antibiotic resistance]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007 Feb; 99(2): 63–70.
77. Buitrago-Ramirez F, Rodriguez-Torres E, Alejandro-Carmona J. Criterios actuales para la erradicación de Helicobacter pylori. *FMC.* 2010; 17(3): 158–66.
78. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007 Jun; 56(6): 772–81.
79. National Health Service. Dyspepsia - proven peptic ulcer [Internet]. Clinical Knowledge Summaries: safe practical clinical answers. [citado 2010 Feb 25]; Available from: <http://cks.nhs.uk>
80. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann. Intern. Med.* 2007 Oct 16; 147(8): 553–62.

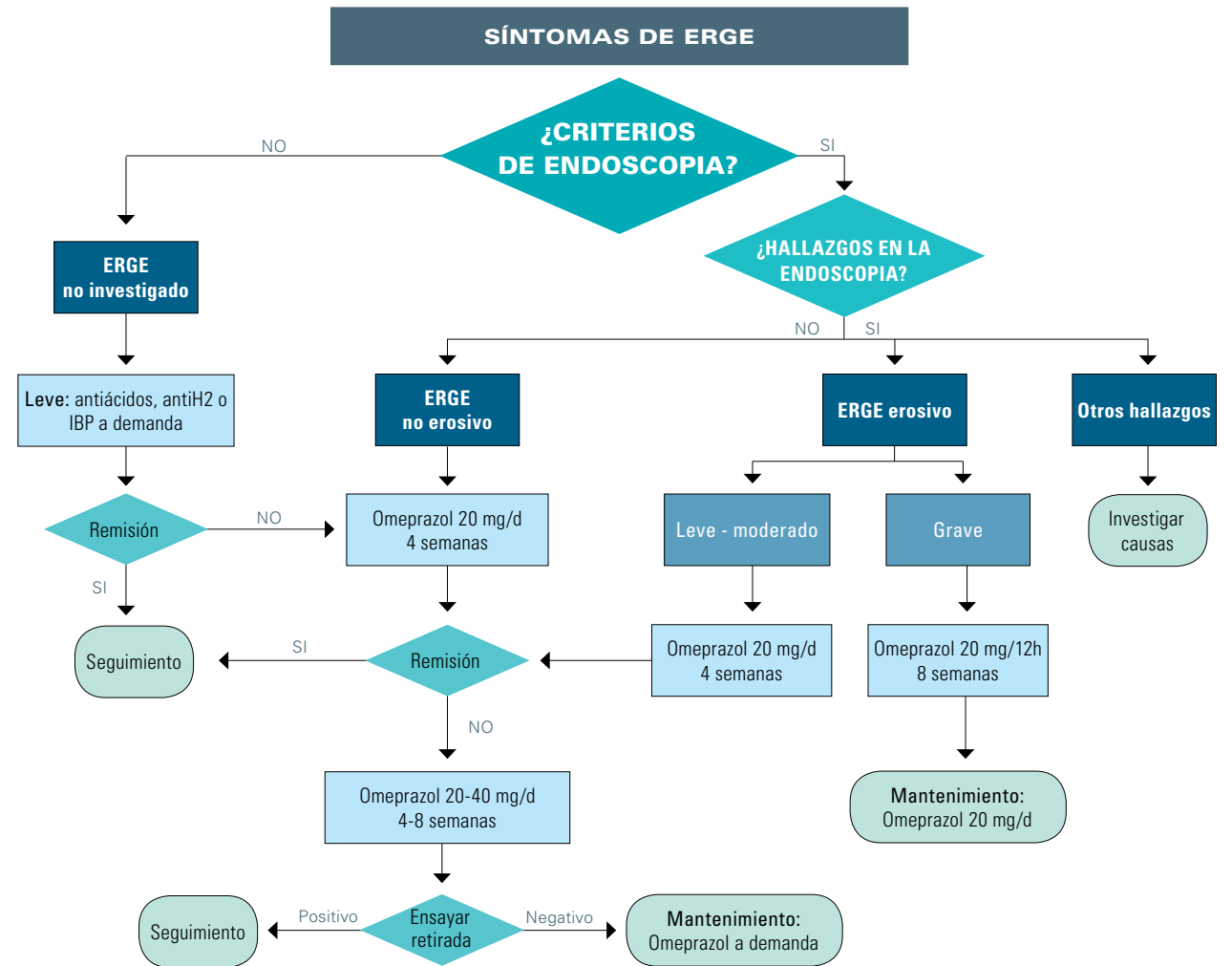
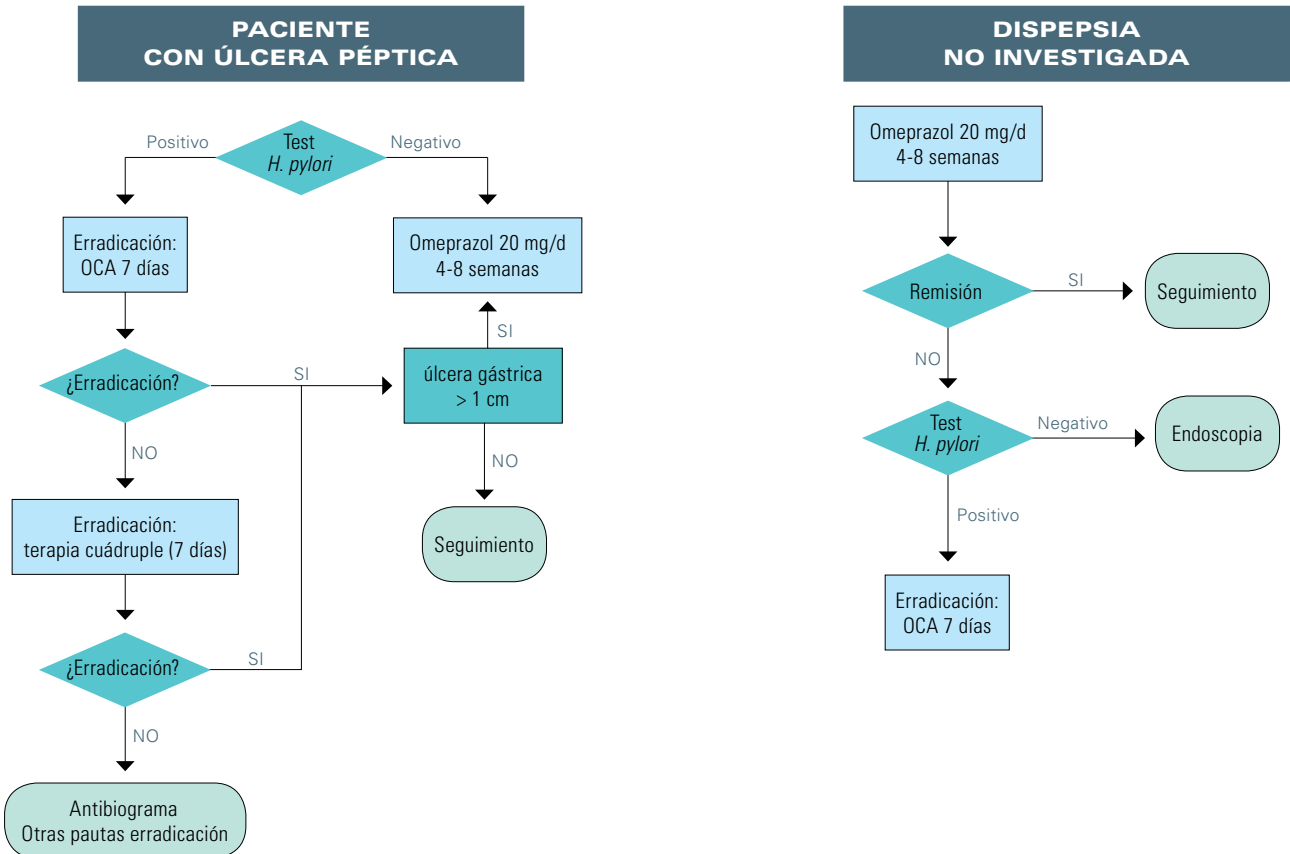


81. Luther J, Higgins PDR, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am. J. Gastroenterol.* 2010 Ene; 105(1): 65–73.
82. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for *Helicobacter pylori* eradication: the HYPER Study. *Gut.* 2007 Abr; 56(4): 475–9.
83. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008 Oct 1; 28(7): 868–77.
84. Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21(2): 315–24.
85. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*: diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009 Nov; 25(6): 549–56.
86. Soll A. Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease [Internet]. UpToDate, version 17. 3. 2009 Ago 20 [citado 2010 Feb 25]; Available from: <http://www.utdol.com>
87. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2007 Ago; 102(8): 1808–25.
88. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am. J. Gastroenterol.* 2009 Dic; 104(12): 3069–79.
89. Kwok A, Lam T, Katelaris P, Leong RW. *Helicobacter pylori* eradication therapy: indications, efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 May; 7(3): 271–81.
90. Gisbert JP, Pajares JM. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: The past and the future. *European Journal of Internal Medicine.* 2010 Oct; 21(5): 357–9.
91. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. *Helicobacter.* 2010 Sep; 15 Suppl 1: 46–52.
92. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing «concomitant therapy» versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2009 Abr; 14(2): 109–18.
93. Gisbert JP, Bermejo MF, Infante JM, Gallardo BP, Bermejo A-BP, Rodríguez J-MM, et al. Levofloxacin, Amoxicillin, and Omeprazole as First-line Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2009 Abr; 43(4): 384–5.
94. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Feb; 8(2): 79–88.
95. Lin CK, Hsu PI, Lo GH, Tseng HH, Lo CC, Peng NJ, et al. One-week quadruple therapy is an effective salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection in patients after failure of standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 34(5): 547–51.
96. Gisbert JP. «Rescue» regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J. Gastroenterol.* 2008 Sep 21; 14(35): 5385–402.
97. Gisbert JP. Second-line rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2009 Nov; 2(6): 331–56.
98. Vaira D, Ricci C, Lanzini A, Perna F, Romano A, Corinaldesi R. How to proceed in *Helicobacter pylori*-positive chronic gastritis refractory to first- and second-line eradication therapy. *Dig Dis.* 2007; 25(3): 203–5.
99. Nagahara A, Miwa H, Kawabe M, Kurosawa A, Asaoka D, Hojo M, et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Japan: proton pump inhibitor-based amoxicillin and metronidazole regimen. *J. Gastroenterol.* 2004 Nov; 39(11): 1051–5.
100. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 Abr 1; 21(7): 795–804.
101. Van Zanten SV, Van der Knoop B. Gastric ulcer treatment: cure of *Helicobacter pylori* infection without subsequent acid-suppressive therapy: is it effective? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun; 20(6): 489–91.
102. Gómez Rodríguez BJ, Rojas Feria M, García Montes MJ, Romero Castro R, Hergueta Delgado P, Pellicer Bautista FJ, et al. Incidence and factors influencing on *Helicobacter pylori* infection recurrence. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Sep; 96(9): 620–3; 424–7.
103. Niv Y. H *pylori* recurrence after successful eradication. *World J. Gastroenterol.* 2008 Mar 14; 14(10): 1477–8.
104. Gisbert JP, Pajares JM, García-Valriberas R, Abaira V, Boixeda D, García-Grávalos R, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication: incidence and variables influencing it. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998 Nov; 33(11): 1144–51.
105. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am. J. Gastroenterol.* 2009 Mar; 104(3): 728–38.
106. Hernandez-Díaz S, Rodríguez LAG. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation: An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24; 160(14): 2093–9.
107. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1995 Ago 15; 123(4): 241–9.
108. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, Payne K, Webb R, Roberts C, et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technology Assessment (Winchester, England).* 2006; 10(38).
109. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD002296.
110. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess [Internet].* 2007 Dic [citado 2010 Feb 15]; 11(51). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18021578>
111. Grube RRA, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Jul 1; 64(13): 1396–400.
112. Herzig SJ, Vaughn BP, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Nosocomial Gastrointestinal Tract Bleeding. *Archives of Internal Medicine [Internet].* 2011 Feb [citado 2011 Abr 18]; Available from: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.3.1a/ovidweb.cgi?&S=DKPNFPGBCEDDFDKNCLJBLBGGJNAA00&Complete+Reference=S.sh.16%7c1%7c1>
113. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 2009 May 27; 301(20): 2120–8.
114. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Souliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch. Intern. Med.* 2010 May 10; 170(9): 784–90.
115. Quenot J-P, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Curr Opin Crit Care.* 2009 Abr; 15(2): 139–43.

116. Spirt MJ. Stress-related Mucosal Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003 Abr; 6(2): 135–45.
117. Carlson RW, Baker L, Andhavarapu S. Bleeding in the upper part of the gastrointestinal tract due to stress ulcers. *Am. J. Crit. Care.* 2008 Mar; 17(2): 148–9.
118. Weinhouse GL. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit [Internet]. UpToDate, version 17. 3. 2009 Oct 7 [citado 2010 Mar 26]; Available from: <http://www.utdol.com>
119. Guillamondegui OD, Gunter Jr OL, Bonadies JA, Coates JE, Kurek SJ, De Moya MA, et al. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis. Chicago, IL: Eastern Association for the Surgery of Trauma. 2008; : 1–24.
120. Lin P-C, Chang C-H, Hsu P-I, Tseng P-L, Huang Y-B. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2010 Abr; 38(4): 1197–205.
121. Asociación Española de Pediatría. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición en Pediatría [Internet]. 2o ed. Ergón, S. A. ; 2010 [citado 2010 Abr 4]. Available from: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>
122. Carcelén Andrés J, Barroso Péez C, Fábrega Bosacoma C, Feal Cortizas B, Gallego Lago V, Hidalgo Albert E, et al. Inhibidores de la bomba de protones en pediatría. *Farm Hosp.* 2005 Feb; 29(1): 43–54.
123. Fan E, Gavura S, Ruddock B. Proton pump inhibitors in pediatric patients. *CPJRPC.* 2006; 139(5): 53–5.
124. Salcedo Lobato E. Infección por *Helicobacter pylori* [Internet]. Guía\_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. 2008 Feb 14 [citado 2010 Mar 18]; Available from: [http://infodoctor.org/gipi/guia\\_abe](http://infodoctor.org/gipi/guia_abe)
125. Kato S, Sherman PM. What is new related to *Helicobacter pylori* infection in children and teenagers? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005 May; 159(5): 415–21.
126. Koletzko S, Richey F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut.* 2006 Dic; 55(12): 1711–6.
127. Blasco-Alonso J. Actualización en inhibidores de la bomba de protones en Pediatría. *Vox Paediatrica.* 2008; 16(1): 33–8.
128. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000 Feb; 30(2): 207–13.
129. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Med Clin (Barc).* 2006 Nov 25; 127(20): 790–5.
130. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can. J. Gastroenterol.* 2008 Sep; 22(9): 761–6.
131. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas.* 2009 Sep 20; 64(1): 9–13.
132. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br. J. Cancer.* 2009 May 5; 100(9): 1503–7.
133. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2010 Dic 20; : cmaj. 092129.
134. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch. Intern. Med.* 2010 May 10; 170(9): 772–8.
135. Chey WD, Spiegel B. Proton Pump Inhibitors, Irritable Bowel Syndrome, and Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Coincidence or Newton's Third Law Revisited? *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2010 Jun; 8(6): 480–2.
136. Food and Drug Administration. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. 2011 Mar 23; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>
137. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Abr [citado 2011 Jun 22]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2011.113>
138. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton Pump Inhibitor Use and the Antifracture Efficacy of Alendronate. *Arch Intern Med* [Internet]. 2011 Feb 14 [citado 2011 Abr 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321287>
139. Hunfeldt NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Ene 1; 25(1): 39–46.
140. Food and Drug Administration. Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPI) [Internet]. 2011 Feb 3; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>
141. Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 Abr; 17(8): 1015–9.
142. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. 2009 May 29; Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>
143. Center for Drug Evaluation and Research. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). [citado 2010 Feb 24]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>
144. Agencia Española de Medicamentos y PS. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones [Internet]. 2009 Jul 3; Available from: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-07\\_clopidogrel.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm)
145. European Medicines Agency. Public statement: Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors (EMA/174948/2010) [Internet]. 2010 Mar 17 [citado 2010 Mar 22]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2010/03/WC500076346.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf)
146. Agencia Española de Medicamentos y PS. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. 2010 Abr 26; Available from: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010-04\\_clopidogrel.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm)
147. Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Inhibidores de la bomba de protones: ¿se puede vivir sin ellos? Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2010 Mar 23; 18(3).
148. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada ASM, Solow BK, Addiego JE, et al. Risk of Rehospitalization for Patients Using Clopidogrel With a Proton Pump Inhibitor. *Arch Intern Med.* 2010 Abr 26; 170(8): 704–10.



**Criterios de indicación de endoscopia:** disfagia persistente y/o progresiva, vómito persistente, hemorragia gastrointestinal, anemia ferropénica, pérdida de peso no intencionada y/o una tumoración epigástrica palpable.



**Edita:** Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

**ISSN:** 2174-405X

**Disponible en:** <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>

[http://intranet.madrid.org/cs/Satellite?cid=1156826982499&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FFPTSA\\_listado&vest=1142508916824](http://intranet.madrid.org/cs/Satellite?cid=1156826982499&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FFPTSA_listado&vest=1142508916824)

**Comité Editorial:** Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia.

**Declaración conflicto de intereses:**

Los autores y revisores del documento han realizado la declaración de intereses aprobada por el Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Los autores, revisores y coordinadores del documento declaran no tener conflicto de intereses en relación con el tema desarrollado con la industria farmacéutica u otras industrias relacionadas con la salud.